

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Ludwig Demling

MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE ASPEKTE DER CHRONISCH-ATROPHISCHEN GASTRITIS BEI DER PERNIZIÖSEN ANÄMIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Morteza Marali
aus Täbris/Iran

Erlangen 1976

1076 M 27

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universität Erlangen - Nürnberg

Direktor: Professor Dr. Ludwig Demling

MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE ASPEKTE DER CHRONISCH-ATROPHISCHEN GASTRITIS BEI DER PERNIZIÖSEN ANÄMIE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Morteza Marali
aus Täbris/Iran

Erlangen 1976



Dekan: Prof. Dr. med. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. med. von der Emde

Tag der mündlichen Prüfung: 18.Okt.1976

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG	Seite 1
II. PATIENTENGUT UND METHODIK	4
1. Peripheres Blutbild	
2. Knochenmarkpunktat	
3. Schilling-Test	
4. Röntgenuntersuchung des Magens	
5. Magensekretionsanalyse	
6. Gastrinbestimmung	
7. Gastroskopie und Gastrobiopsie	
8. Sonderuntersuchungen	
III. ERGEBNISSE	10
1. Geschlechtsanalyse	
2. Altersverteilung	
3. Sternalpunktat	
4. Schilling-Test	
5. Magensekretionsanalyse	
6. Röntgen-Magen-Darm-Passage	
7. Serumgastrin	
8. Gastroskopie	a) makroskopischer Befund b) histologischer Befund
9. Sonderuntersuchungen	a) Stufenbiopsie b) Serumgastrin c) Glukagon d) Säureinstillation
IV. DISKUSSION	20
V. ZUSAMMENFASSUNG	26
VI. LITERATURVERZEICHNIS	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543124_0080

I) EINLEITUNG

Bei der Perniziösen Anämie (Morbus Biermer) handelt es sich um eine endogene Vitamin-B₁₂-Avitaminose: Trotz einer ausreichenden enteralen Zufuhr an Vitamin B₁₂ ("extrinsic factor") kommt es infolge eines Mangels an "intrinsic factor", einem von den Parietalzellen (Belegzellen) des Magenkorpas sezernierten Glykoproteid, zu keiner nennenswerten Resorption dieses Vitamins durch spezielle Darmzotten des unteren Ileum.

Normalerweise wird das resorbierte Vitamin B₁₂ mittels eines Alpha-Globulins teils zur Speicherung in den Leberdepots, teils zu zahlreichen Geweben transportiert, wo es als Coenzym an einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen beteiligt ist; u.a. ist es für die Regeneration der Tetrahydrofolsäure und die Reduktion von Ribonukleotiden (DNS-Synthese) sowie für die Bildung des neuralen Myelins unentbehrlich.

Bei Vitamin-B₁₂-Mangel, sei er nun endogen (Fehlen des "intrinsic factors") oder exogen (mangelnde Zufuhr mit der Nahrung, Fischbandwurmbefall) bedingt, werden besonders schnell proliferierende Zellsysteme wie das Knochenmark (Hämatopoese) und epitheliale Gewebe durch die resultierende DNS-Synthesestörung beeinträchtigt. Aber erst nach einer mindestens 90 %-igen Verminderung der hepatischen Vitamin-B₁₂-Depots (normal 2-5 mg)

- bei einem täglichen Bedarf von 1-3 μg , also nach etwa zwei Jahren - erfolgt die Manifestierung der Symptomatik der Perniziosa:

- a) hämatologisches Syndrom mit makrozytärer hyperchromer Anämie
- b) gastrointestinales Syndrom mit Schleimhautatrophien (z.B. HUNTER-Glossitis)
- c) spinales Syndrom mit funikulärer Myelose

Pathogenetisch führt man die Perniziöse Anämie auf eine chronische Gastritis zurück, die über eine Schleimhautatrophie mit zahlenmäßiger Verminderung der sekretorisch aktiven Zellen bzw. ihren Ersatz durch mukoide Becherzellen ("intestinale Metaplasie") neben einer Verminderung der HCl-Produktion zu einem Sistieren der Intrinsic-Factor-Sekretion führt.

Aufgrund neuerer Untersuchungsergebnisse (STRICKLAND and MACKEY, 1973) besteht die Tendenz, zwei Typen einer atrophischen Gastritis voneinander abzugrenzen:

Typ A: Bei dieser Form, bei der die Antrumschleimhaut nicht betroffen ist, sind eine positive Parietallantikörperreaktion, diffuse atrophische Veränderungen im Korpusbereich sowie eine hochgradig eingeschränkte Säuresekretion zu beobachten.

Typ B: Im Gegensatz zu A findet sich auch im Antrum eine atrophische Gastritis, während die PCA-Reaktion negativ verläuft, die Schleimhautveränderungen im Korpus nur fokalen Charakter aufweisen und auch die sekretorische Leistung nur leicht eingeschränkt ist.

Im Hinblick auf morphologische und funktionelle Aspekte der chronisch-atrophischen Gastritis bei der Perniziosa galt unser besonderes Interesse der Frage, welcher Typ von Gastritis der Perniziösen Anämie zugeordnet werden kann.

II) PATIENTENGUT UND METHODIK

Für unsere wissenschaftlichen Studien über die chronisch-atrophische Gastritis bei der Perniziösen Anämie verwendeten wir die Krankengeschichten (Jahrgang 1968-1974) von 29 Patienten und Patientinnen der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, bei denen die Diagnose "Perniziöse Anämie" eindeutig durch klinische Untersuchungen gesichert war.

Zur statistischen Auswertung wurden den Krankenblättern die entsprechenden Werte und Aussagen folgender klinisch-diagnostischer Untersuchungsmethoden entnommen:

1. Peripheres Blutbild

Kennzeichnend für die Perniziöse Anämie ebenso wie für die symptomatischen megaloblastären Anämien ist das Blutbild einer hyperchromen, makrozytären Anämie mit ausgeprägter Megalo-, Aniso- und Poikilozytose. Der Hb_E (mittlerer Hämoglobingehalt des Einzelerythrozyten) ist wegen des stark vergrößerten MCV (mean corpuscular volume) erhöht, während die MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) normal ist.

Außerdem finden sich eine Leukopenie mit übersegmentierten Granulozyten sowie eine geringfügige Thrombopenie.

2. Knochenmarkpunktat

Bei allen Anämien infolge einer Störung der DNS-Synthese, also auch beim Morbus Biermer fällt im Knochenmarkaustriech ein hyperplastisches Mark mit megaloblastärer Erythropoese auf.

Infolge einer analogen Reifungsstörung finden sich in der weißen Reihe Riesenstabbkernige bzw. Riesenmetamyelozyten sowie bei der Thrombopoese Megacaryocyten mit verstärkter Kernlappung.

3. Schilling-Test

Dieser Vitamin-B₁₂-Resorptionstest dient zur Differenzierung der verschiedenen Ursachen eines Vitamin-B₁₂-Mangels.

Zwei Stunden nach einer oralen Applikation von 0,6 µg ⁵⁷Co-Vitamin-B₁₂ werden dem Probanden 1000 µg unmarkiertes Vitamin B₁₂ parenteral verabreicht, um das markierte Vitamin B₁₂ aus seiner Bindung mit einem Alpha-(Transport)-Globulin zu verdrängen und damit dessen renale Ausscheidung zu erreichen.

Normalwerte, d.h. 10-40 % des radioaktiven Vitamin B₁₂ finden sich im 24-Stunden-Urin, erhält man bei verminderter oraler Zufuhr als Ursache des Vitamin-B₁₂-Mangels und

beim Folsäuremangel, während sich die erniedrigten Werte ($< 5 \%$) bei der Perniziösen Anämie erst bei Wiederholung des Testes mit gleichzeitiger Applikation von "intrinsic factor" normalisieren.

4. Röntgenuntersuchung des Magens

Diese magendiagnostische Maßnahme hatte für unsere Fragestellung, welche funktionellen und morphologischen Veränderungen sich am Magen eines Perniziosakranken eruieren lassen, einen geringen Aussagewert.

5. Magensekretionsanalyse

Mit Hilfe der quantitativen Magensaftanalyse kann man das Säuresekreptionsvermögen der Magenschleimhaut (Parietalzellen) beurteilen. Bestimmt werden die Basal- oder Nüchternsekretion sowie die Sekretion nach maximaler Stimulierung mit Betazol, Altinsulin oder Pentagastrin.

Eine Hypo- bzw. Achlorhydrie (gastrinrefraktäre Anacidität) findet sich bei schweren Formen einer atrophischen Gastritis, u.a. auch beim Morbus Biermer. Bei einer Achlorhydrie werden praktisch keine H^+ , bei der Hypochlorhydrie nach maximaler Stimulation ($6 \mu g$ Pentagastrin/kg s.c.) weniger als 10 mval HCl/h gebildet.

6. Gastrinbestimmung

Gastrin, ein Gewebshormon mit Polypeptidstruktur, das von den G-Zellen des Magenantrums ins Blut abgegeben wird, stimuliert die Parietalzellen und ist damit an der Steuerung der gastralen Säuresekretion beteiligt.

Der Serumgastrinspiegel wird beim nüchternen Patienten mittels Radioimmunanalyse bestimmt; außerdem kann sein Verhalten nach Perfusion des Magens mit Salzsäurelösungen oder nach Injektion von hemmenden Hormonen (Glukagon, Sekretin) verfolgt werden.

7. Gastroskopie und Gastrobiopsie

Im Gegensatz zur blinden Aspirationsbiopsie, z.B. mit der Gastrobiopsie-Sonde nach HENNING und HEINKEL, bei der man eine diffuse Schleimhautveränderung als gegeben voraussetzt, kann man mit einem vollelastischen und dirigierbaren Fibergastroskop alle Abschnitte des Magens inspizieren und von auffälligen Regionen gezielte Biopsien unter Sicht entnehmen.

Dies ist gerade für unsere Fragestellung von besonderer Bedeutung, um eindeutige Aussagen treffen zu können, welche Schleimhautbezirke des Magens beim Perniziosakranken das Bild einer chronisch-atrophischen Gastritis aufweisen.

8. Sonderuntersuchungen

Um die Aussagekraft der aus den Krankenblättern entnommenen Daten zu erhöhen, wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg eine klinische Nachuntersuchung von 12 Patienten mit Perniziöser Anämie durchgeführt, deren Erkrankung durch folgende Maßnahmen diagnostisch gesichert wurde:

- a) Peripheres Blutbild
- b) Sternalpunktat
- c) Fehlende oder stark eingeschränkte Vitamin-B₁₂-Resorption
- d) Normale Resorption von Vitamin B₁₂ durch Zusatz von Intrinsic Factor
- e) Pentagastrinrefraktäre Anacidität
- f) Ansprechen auf eine Substitutionstherapie

Neben den genannten Maßnahmen wurden bei den 12 Patienten mittels Stufenbiopsie entlang der kleinen und der großen Krümmung die Schleimhautverhältnisse untersucht. Gleichzeitig wurde mit der Methode von YALOW und BERSON der Serumgastrinwert ermittelt, wobei der Normbereich in unserem Assay bei 50-70 pg/ml liegt.

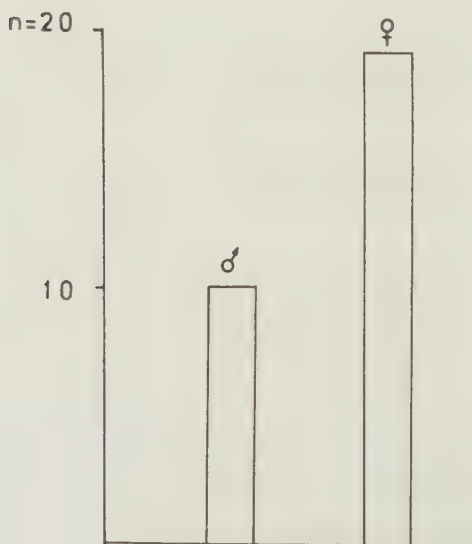
Bei einigen Patienten wurde zusätzlich das Verhalten des Serumgastrinwertes nach intravenöser Applikation von

1 mg Glukagon und nach Instillation von 0,05 n HCl ins Antrum untersucht. Dabei wurden Gastrinbestimmungen im 15' Abstand durchgeführt.

III) ERGEBNISSE

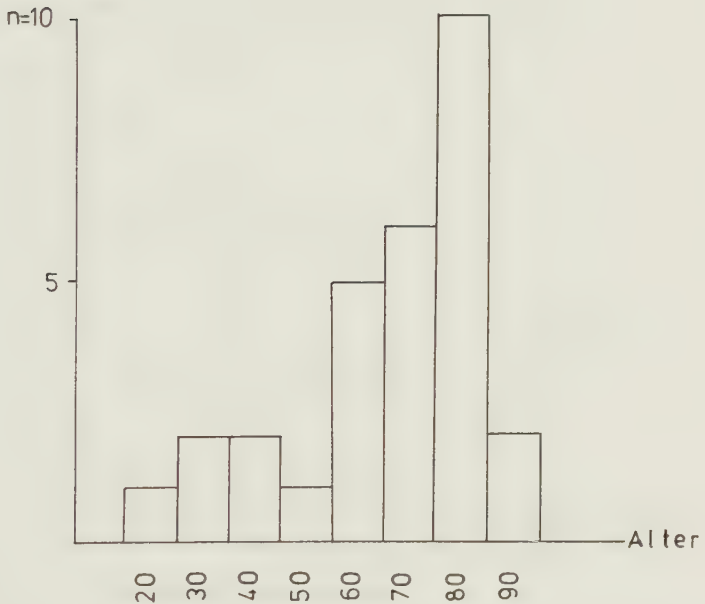
Bei der statistischen Auswertung der aus den Krankengeschichten entnommenen Daten wurden folgende Resultate gewonnen:

1. Bei unserem Patientengut zeigt sich, daß das weibliche Geschlecht vom Krankheitsbild der Perniziösen Anämie erheblich häufiger betroffen ist wie das männliche; das Verhältnis beträgt nahezu 2 : 1.



GRAPHIK Nr. 1: Geschlechtsverhältnis bei unserem Patientengut

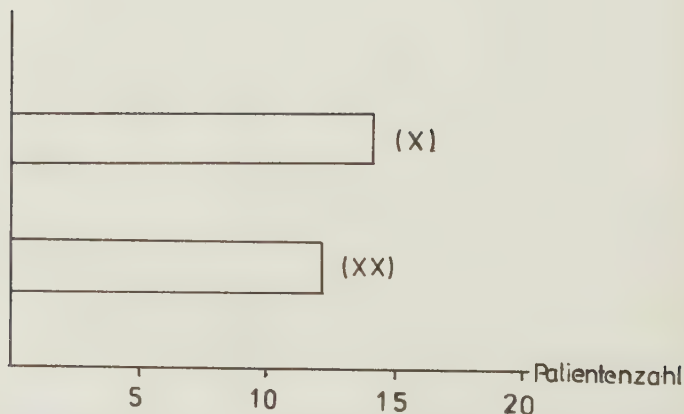
2. Die Häufigkeit der Perniziösen Anämie nimmt mit dem Lebensalter der Patienten zu.



GRAPHIK Nr. 2: Häufigkeit der Perniziosa bei den einzelnen Altersgruppen

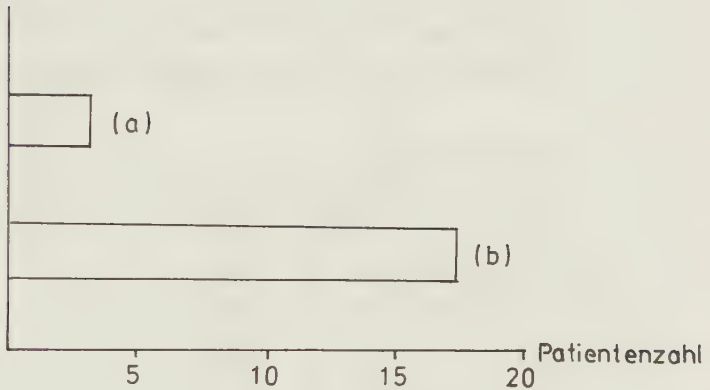
3. Aus 28 Krankenblättern läßt sich entnehmen, daß zusätzlich eine Sternalpunktion durchgeführt wurde. Der Knochenmarksbefund bestätigte bei 26 Patienten die Diagnose, während bei 2 Patienten der Knochenmarks-Ausstrich keinen ausreichenden Hinweis auf das Vorliegen einer Perniziösen Anämie.

4. Der bei 26 Patienten durchgeführte SCHILLING-Test wies bei 14 Probanden eine fehlende (x) und bei 12 Probanden eine stark eingeschränkte (xx; d.h. weniger als 5 % des radioaktiven B₁₂ finden sich im 24-Stunden-Urin) Vitamin-B₁₂-Resorption nach.



GRAPHIK Nr. 3 : SCHILLING-Test

5. Von den 20 Patienten, bei denen eine quantitative Magensekretionsanalyse durchgeführt wurde, wiesen 3 eine extreme Hypochlorhydrie (Peak Acid Output, PAO weniger als 10 mval/h) und 17 Patienten eine gastrinrefraktäre Anacidität auf.



a) extreme Hypochlorhydrie

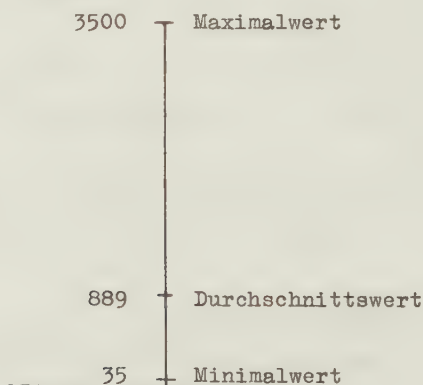
b) Achlorhydrie (pentagastrinrefraktäre Anacidität)

GRAPHIK Nr. 4 : Magensekretionsanalyse

6. Die bei allen Patienten durchgeführten Röntgenuntersuchungen des Magens (Magen-Darm-Passage) ließen nur bei 10 Patienten einen pathologischen Befund erwarten, wovon 3 nachweisbar polypoide Veränderungen hatten.

7. Die bei 14 Patienten erfolgte radioimmunologische Bestimmung des Nüchterngastrinspiegels zeigte mit Ausnahme von einem Wert unterhalb und einem Wert im Normbereich mäßig bis massiv erhöhte Gastrinwerte auf. Der höchste Wert betrug 3500 pg/ml, der errechnete Durchschnittswert lag bei 889 pg/ml.

Gastrin (pg/ml)



GRAPHIK Nr. 5: Nüchterngastrinspiegel

8. Die gastroscopische Inspektion der Magenschleimhaut ergab, daß bei allen Patienten mit Perniziosa die atrophischen Prozesse auf die Korpusschleimhaut beschränkt waren.

Dieses Ergebnis wurde nahezu völlig von der histologischen Untersuchung der gastroscopisch gewonnenen

Biopsiepartikel bestätigt, bei der nur bei 2 Patienten eine chronisch-atrophische Gastritis auch an der Antrumschleimhaut nachgewiesen werden konnte.

TABELLE Nr. 1: Ergebnisse der Gastroskopie

Nr. Patienten-Nr.		Antrum	Korpus
1	1	Polyp	Schleimhautatrophie
2	2	normal	chron.atroph. Gastritis
3	3	Polyp	" " "
4	4	normal	" " "
5	6	"	Schleimhautatrophie
6	8	"	"
7	9	Polyp	"
8	11	normal	chron.atroph. Gastritis
9	12	"	Schleimhautatrophie
10	14	"	"
11	15	"	"
12	16	"	"
13	17	Polyp	chron.atroph. Gastritis
14	18	normal	Schleimhautatrophie
15	22	"	"
16	23	"	chron.atroph. Gastritis
17	24	"	Schleimhautatrophie
18	25	"	"
19	26	Polyp	"
20	27	normal	chron.atroph. Gastritis
21	28	"	Schleimhautatrophie
22	29	Polyp	chron.atroph. Gastritis

TABELLE Nr. 2: Gegenüberstellung der histologischen Untersuchungsergebnisse und der Serumgastrinspiegel

Nr. Patienten-Nr. Korpus		Antrum	Serumgastrinspiegel
1	1	ACI, Polyp normal	3500 pg/ml
2	2	ACI "	1000 pg/ml
3	3	ACI "	
4	4	ACI, Lymph- Oberflä- follikelhy- chenga- perplasie stritis	57 pg/ml
5	8	ACI normal	
6	9	ACI "	
7	11	ACI "	
8	12	ACI "	
9	14	ACI "	1150 pg/ml
10	15	ACI ACI	35 pg/ml
11	16	ACI normal	
12	17	ACI "	580 pg/ml
13	18	ACI "	
14	21	ACI "	370 pg/ml
15	22	ACI "	900 pg/ml
16	23	ACI "	225 pg/ml
17	24	ACI "	
18	25	ACI "	1000 pg/ml
19	26	ACI ACI, Polyp	72 pg/ml
20	27	ACI normal	600 pg/ml
21	28	Oberflächen-" gastritis	525 pg/ml
22	29	ACI "	750 pg/ml

ACI = chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie

9. Die klinisch-diagnostische Nachuntersuchung bei 12 Patienten mit gesicherter Perniziöser Anämie erbrachte folgende Ergebnisse:

- a) Die histologische Untersuchung der aus der Fundus-schleimhaut entnommenen Partikel wies bei allen Patienten ausnahmslos eine chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie nach, wobei nur vereinzelt in der Intermediärzone Belegzellen gefunden wurden. Dagegen zeigte die Antrumschleimhaut nur bei einem Patienten eine Oberflächengastritis, bei einem anderen eine diffuse intestinale Metaplasie.

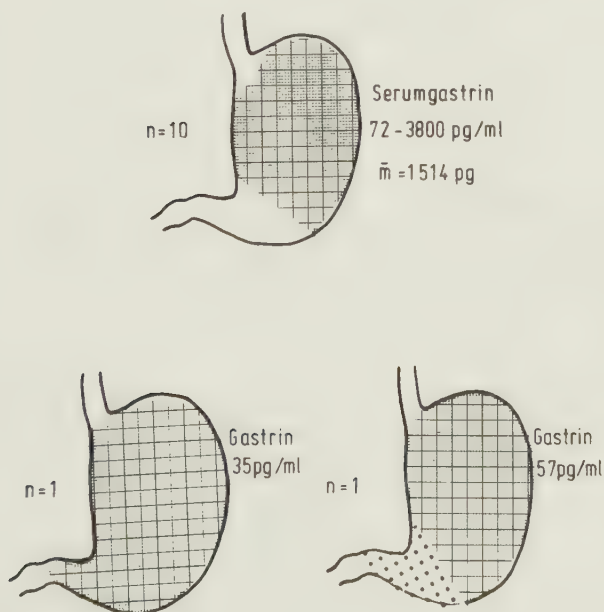


ABBILDUNG Nr. 1: Histologischer Befund und Serumgastrinspiegel bei 12 Patienten mit Perniziöser Anämie

- b) Die Serumgastrinwerte lagen bei der klassischen Gastritis vom Perniziosatyp (isolierte Korpusatrophie bei morphologisch unauffälliger Antrum- und Kardiaschleimhaut) im Mittel bei 1514 pg/ml (Normbereich 50-70 pg/ml), bei dem Patienten mit einer antralen Oberflächengastritis im Normbereich und bei dem Patienten mit einer totalen Atrophie der Magenschleimhaut deutlich erniedrigt (Abb. 1).
- c) Auf die Glukagoninjektion kam es, je nach Ausgangswert des Serumgastrinspiegels zu einem deutlichen Abfall des Gastrins mit einem erneuten Anstieg nach 45-60 Minuten.

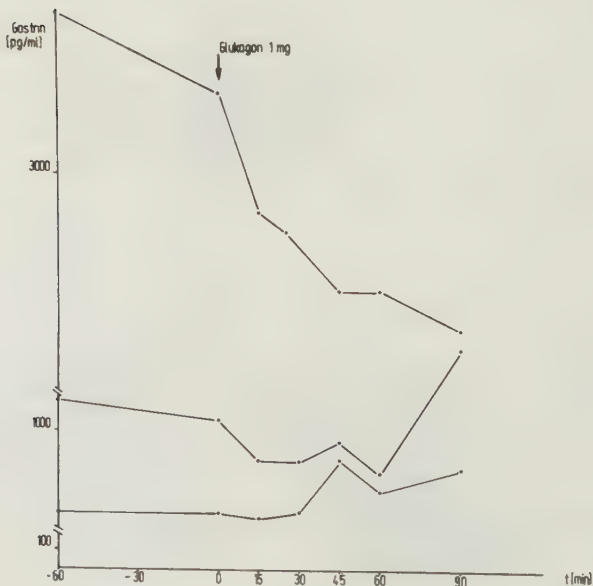


ABBILDUNG Nr. 2: Abfall des Serumgastrinspiegels nach 1 mg Glukagon i.v.

- d) Die Instillation von 0,05 n HCl bewirkte eine kontinuierliche Abnahme des Serumgastrinspiegels, ohne daß allerdings Werte im Normbereich erreicht wurden.

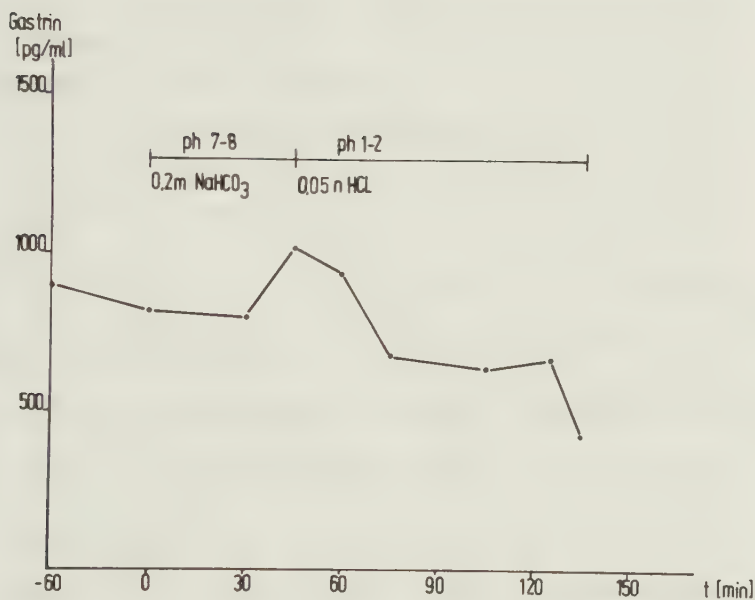


ABBILDUNG Nr. 3: Abfall des Serumgastrinspiegels nach antraler Perfusion mit HCl

IV) DISKUSSION

Die Perniziöse Anämie beruht auf einer längeranhaltenden erheblichen Mindersekretion an "intrinsic factor", der nötig ist, um die Resorption des Vitamin B₁₂ im unteren Ileum zu ermöglichen. Wegen des äußerst geringen täglichen Bedarfes (1-3 ug) und der relativ großen Depots (2-5 mg) in der Leber für diesen essentiellen Nahrungsbestandteil kann es unter normalen Bedingungen erst nach einigen Jahren zur Manifestation dieses Vitamin-B₁₂-Mangelsyndroms kommen.

Außerdem wird der Intrinsic Factor in bis zu 100-fach größeren Mengen produziert, als es eigentlich nötig wäre, um eine ausreichende B₁₂-Resorption aufrechtzuerhalten (ARDEMAN and CHANARIN, 1966). Wenn es aber zu einer hochgradigen zahlenmäßigen Reduktion der Parietalzellen kommt, die dieses Glykoproteid sezernieren, so nimmt man an, daß die daraus resultierende geringe Menge an Intrinsic Factor durch Bindung an Auto-Antikörper inaktiviert wird (ROSE and CHANARIN, 1971), was sich dann wie ein völliges Sistieren der Intrinsic-Factor-Sekretion auswirkt.

In diesem Zusammenhang ist die in sämtlichen deutschen Lehrbüchern vertretene Meinung von Interesse, daß bei der Perniziösen Anämie des Erwachsenen ausnahmslos eine schwere atrophische Gastritis angetroffen werde. Diese These geht zum einen auf die Ergebnisse der blinden Aspirationsbiopsie, zum anderen auf den Befund einer histamin- bzw. pentagastrin-

refraktären Achlorhydrie zurück.

Die daraus abgeleitete Betrachtungsweise der Gastritis als einer diffusen Erkrankung der Magenschleimhaut wurde nicht durch eine lokalisationsorientierte Differenzierung zwischen Antrum- und Fundusschädigung ersetzt. Dabei hatten bereits 1938 MAGNUS and UNGLEY und 1939 MEULENGRACHT darauf hingewiesen, daß bei einer "swiss roll" Präparation des Magens das Antrum als weitgehend unauffällig einzustufen ist. In Anlehnung an diese Studie grenzten STRICKLAND and MACKEY 1973 die in der Einleitung definierten Typen einer atrophischen Gastritis voneinander ab.

Die vorliegende Arbeit mit dem Ziel, morphologische und funktionelle Besonderheiten der chronisch-atrophischen Gastritis bei der Perniziösen Anämie darzustellen, sollte auch die Frage klären, ob diesem Krankheitsbild einer der genannten Typen von atrophischer Gastritis fest zuzuordnen sei: Unsere Ergebnisse machen es wahrscheinlich, daß zwar bei der Perniziosa in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine isolierte Atrophie der Korpusschleimhaut (entsprechend dem Typ A) anzutreffen ist, daß es jedoch auf der anderen Seite einige wenige Patienten zu geben scheint, bei denen der Prozeß, der zur Perniziosa führt, zu einem Zeitpunkt einsetzt, wo bereits gastritische Veränderungen vorliegen. Bemerkenswert ist hier die aus Tabelle 1 und 2 ersichtliche Übereinstimmung von gastrokopisch-visuellen und bioptisch-histologischen Untersuchungsbefunden. Die histopathologische Auswertung der Korpuschleimhautpartikel wies fast ausnahmslos eine chronisch-

-atrophische Gastritis mit "intestinaler Metaplasie" (ACI) nach.

Die Tatsache, daß wir diese Veränderungen gehäuft bei älteren Patienten feststellten, deckt sich mit der Beobachtung, daß die Häufigkeit dieser Gastritisform mit dem Lebensalter zunimmt (SIURALA et al., 1968), was zur Diskussion führte, ob dieser Schleimhautprozeß lediglich Ausdruck degenerativer Veränderungen an der Magenschleimhaut mit entzündlicher Begleitreaktion ist. Auch KORMAN et al. 1971 stellten bei ihrem Patientengut mit Perniziöser Anämie ein hohes Durchschnittsalter von 63 Jahren fest. Dieselbe Forschergruppe gab ein Geschlechtsverhältnis weiblich zu männlich von 4 : 1 an, während wir nur ein Verhältnis von nahezu 2 : 1 ermitteln konnten.

Eine ACI im Antrumbereich wurde nur bei insgesamt 2 Patienten gesichert, der eine Abnahme des Serumgastrinspiegels parallel zu gehen scheint. So findet auch STRICKLAND bei seinen Patienten mit einer Typ A Gastritis einen durchschnittlichen Serumgastrinspiegel von 710 pg/ml, während er beim Typ B nur 44 pg/ml beträgt. Er führt diese Unterschiede auf eine Hemmung der G-Zell-Proliferation durch Entzündungsvorgänge in der Antrumschleimhaut zurück. Auch KORMAN et al. 1971 suchen die Begründung für die festgestellte Normogastrinämie bei einigen Perniziosakranken darin, daß durch die Ausweitung des atrophischen Prozesses auf die Antrumschleimhaut auch die G-Zellen zerstört werden.

Wie aufgrund zahlreicher Forschungsergebnisse (HANSKY and CAIN 1969, YALOW and BERSON 1970, McGUIGAN and TRUDEAU 1970, KORMAN et al. 1971, GANGULI et al. 1971, GANGULI and HUNTER 1972) zu erwarten war, konnten auch wir erhöhte Gastrinspiegel bei der klassischen Gastritis vom Perniziosatyp (isolier- te Korpusatrophie bei morphologisch unauffälliger Antrum- und Kardiaschleimhaut) feststellen: Bei der Auswertung der Krankengeschichten errechneten wir einen Durchschnittswert von 889 pg/ml, während bei der klinischen Nachuntersuchung die Serumgastrinwerte sogar im Mittel bei 1514 pg/ml lagen.

Die festgestellte Hypergastrinämie kann durch verschiedene und zum Teil sich widersprechende Entstehungsmechanismen erklärt werden:

1. Nach einer Hypothese von DRAGSTEDT 1969 kommt es bei einem pH unter 3 zu einer Hemmung der Gastrin- freisetzung. Eine Hypo- bzw. Achlorhydrie, wie sie auch von uns bei allen Patienten mit Perniziosa fest- gestellt wurde, würde eine kompensatorische Mehrse- kretion von Gastrin bedingen, weil der Regelkreis der Magensekretion durch die Gastritis-bedingte Re- duktion der Parietalzellen gestört ist. Die schlech- te Ausnutzung des Gastrins durch mangelnde Effektor- strukturen bedingt dann die Hypergastrinämie.

Dagegen spricht der Befund, daß bei einzelnen Per- niziosakranken trotz chronisch-atrophischer Gastri- tis normale Nüchterngastrinspiegel bestehen können (KORMAN et al. 1971, GANGULI et al. 1971).

2. Die Parietalzell-Antikörper, die bei Typ A der chronisch-atrophischen Gastritis durch positive Antikörperreaktion oder Immunfluoreszenz nachweisbar sind, könnten die Effektorstrukturen des Gastrins an der Parietalzelle kompetitiv besetzen und so eine Mehrsekretion von Gastrin erzwingen, um die Antikörper zu verdrängen.

Auch diese Hypothese ist nicht unwidersprochen, weil erhöhte Gastrinspiegel auch ohne Parietalzell-Antikörper gefunden werden (KORMAN et al, 1971).

3. Dem erhöhten Serumgastrinspiegel bei der Perniziösen Anämie könnte eine Vermehrung oder Hyperplasie der Gastrin produzierenden Zellen - G-Zellen - zugrundeliegen (CREUZFELDT et al. 1971). So konnten POLAK et al. 1971 bei Perniziosakranken endokrine Polypeptidzellen in der Fundusschleimhaut eindeutig als G-Zellen identifizieren. Dieselben Wissenschaftler vermuten in den von RUBIN (1969) gefundenen enterochromaffinen Zellen - EC-Zellen - der intestinalisierten Magenschleimhaut Vorstufen der G-Zellen.

Die Wirkung von Sekretin, einer dem Glukagon in seiner Struktur ähnlichen Substanz, auf den Serumgastrinspiegel bei der Perniziösen Anämie ist von HANSKY et al. (1971) eingehend untersucht worden: Sowohl nach 2 E Sekretin i.v. wie auch nach einer Sekretininfusion über eine Stunde

ließ sich ein deutlicher Abfall des Gastrinspiegels nachweisen. Da Glukagon die Freisetzung von Gastrin ebenfalls inhibiert, war ein ähnliches Verhalten nach Gabe dieses Hormons zu erwarten: Wie aus Abbildung Nr.1 ersichtlich ist, war bei unserer Studie die Glukagoninjektion, je nach Ausgangswert des Serumgastrinspiegels, von einem deutlichen Abfall des Gastrins gefolgt.

Nach der Perfusion des Antrums mit HCl konnten wir eine kontinuierliche Abnahme des Serumgastrinspiegels messen. Die beiden genannten Befunde erhärten die These, daß die antralen G-Zellen noch immer einer normalen Autoregulation unterliegen und daß die Achlorhydrie für die hohen Werte mitverantwortlich zu machen ist. Die Tatsache, daß sich die hohen Gastrinspiegel durch kontinuierliche Säureinstillation nicht auf den Normbereich senken lassen, spricht für eine gewisse Autonomie der Gastrinproduktion in den G-Zellen oder den von RUBIN (1969) nachgewiesenen EC-Zellen in der atrophischen Fundusschleimhaut.

V) ZUSAMMENFASSUNG

Durch eine statistische Auswertung von 29 Krankenblättern von Patienten mit eindeutig diagnostizierter Perniziosa und durch klinische Nachuntersuchung von 12 Perniziosakranken wurden die morphologischen und funktionellen Aspekte der chronisch-atrophischen Gastritis bei der Perniziösen Anämie analysiert.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fand sich gastroskopisch und histologisch eine auf die Korpusschleimhaut beschränkte chronisch-atrophische Gastritis mit intestinaler Metaplasie.

Dem morphologischen Befund gemäß wurde bei allen Patienten eine Hypo- bzw. pentagastrinrefraktäre Anacidität gefunden, die mit Ausnahme der Fälle, bei der der atrophische Schleimhautprozeß auch das Antrum betroffen hatte, mit einer Hypergastrinämie gekoppelt war.

Durch radioimmunologische Messung und Beobachtung des Verhaltens des Serumgastrinspiegels auf Glukagoninjektion und antraler HCl-Perfusion wurde eine erhaltene Autoregulation der Gastrin-produzierenden Zellen der Antrumschleimhaut nachgewiesen.

Die Hypergastrinämie im Gefolge einer chronisch-atrophischen Gastritis vom Perniziosatyp ist nach unserer Meinung

sicherlich durch die Achlorhydrie (mit-) bedingt, wenn sich auch eine gewisse Autonomie der G-Zellen oder der in der atrophischen Fundusschleimhaut nachgewiesenen EC-Zellen nicht ausschließen läßt.

VI) LITERATURVERZEICHNIS

1. ARDEMAN S. and I. CHANARIN Intrinsic factor secretion in
gastric atrophy
GUT 7, 99 (1966)

2. CREUZFELDT W., R. ARNOLD,
C. CREUZFELDT, G. FEUERLE
and H. KETTERER Gastrin and G-cells in the an-
tral mucosa of patients with
pernicious anemia, acromegaly
and hyperparathyroidism and
in a Zollinger-Ellison-tumour
of the pancreas
Europ. J. clin. Invest. 1, 461
(1971)

3. DRAGSTEDT L.R. Duodenal inhibition of gastric
secretion
Amer. J. Surg. 117, 841 (1969)

4. GANGULI P.C., D.R. CULLEN
and W.S. IRVINE Radioimmunoassay of plasma ga-
strin in pernicious anemia,
achlorhydria without pernicious
anemia, hypochlorhydria and
controls
Lancet I, 155 (1971)

5. GANGULI P.C. and W.M. HUNTER Radioimmunoassay of gastrin in
human plasma
J. Physiolog. 220, 449 (1972)

6. HANSKY J., M.G. FORMAN, C. SO-
VENY and D.J.B. St. JOHN Radioimmunoassay of gastrin:
Studies in pernicious anemia
GUT 12, 97 (1971)

- 7.HANSKY J. and M.D.CAIN Radioimmunoassay of gastrin in human serum
Lancet 2, 1388 (1969)
- 8.KORMAN M.G., R.G.STRICKLAND and J.HANSKY Serum gastrin in chronic gastritis
Brit.med.J. 2, 16 (1971)
- 9.MAGNUS H.A. and C.C.UNGLEY The gastric lesion in pernicious anemia
Lancet I, 420 (1938)
- 10.McGUIGAN J.E. and W.L.TRUDEAU Serum gastrin concentrations in pernicious anemia
New Engl.J.med. 282, 358 (1970)
- 11.MEULENGRACHT E. Histologic investigation into the pyloric gland organ in pernicious anemia
Amer.J.med.Sci. 197, 201 (1939)
- 12.POLAK J.M., T.COULING, W.DOE and A.G.E.PEARSE The G-cells in pernicious anemia
GUT 12, 319 (1971)
- 13.ROSE M.S. and I.CHANARIN Intrinsic factor antibody and absorption of vitamin B₁₂ in pernicious anemia
Brit.med.J. 1, 25 (1971)
- 14.RUBIN W. Proliferation of endocrine-like (enterochromaffin) cells in atrophic gastric mucosa
Gastroenterology 57, 641 (1969)

- 15.SIURALA M., M.ISOKOSKI, K.VARIS Prevalence of gastritis
and M.KEKKI rural population
Scand.J.Gastroent. 3, 21
(1968)
- 16.STRICKLAND R.G. and I.R.MACKEY A reappraisal of the nat
and significance of chro
atrophic gastritis
Am.J.dig.Dis. 18, 426 (
- 17.YALOW R.S. and S.A.BERSON Radioimmunoassay of gast
Gastroenterology 58, 1
(1970)

LEBENS LAUF

Am 24.Mai 1943 wurde ich Seyed Morteza Marali-Djame-Khiani als Sohn des Beamten Seyed Samad und seiner Ehefrau Aghdas, geb. Ghane, in Täbris/Iran geboren.

1951 wurde ich in die Volksschule in Tehran eingeschult, von 1957 - 1963 besuchte ich das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium Mansur und Rezaschah in Täbris, wo ich im Mai 1963 mit der Reifeprüfung abschloß.

Zur Ergänzung meines Reifezeugnisses besuchte ich im SS 1965 und im WS 1965/66 das Studienkolleg an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen.

Im SS 1966 begann ich mit dem Studium der Zahnmedizin in Erlangen. Am 31.Oktober 1967 bestand ich das Vorphysikum, am 4.Mai 1970 das Physikum und am 4.Juli 1973 das Staatsexamen.

Seit dem 15.September 1973 bin ich als Assistent tätig.

Copy-Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197